

ERGEBNISSE DER THROMBELASTOGRAPHIE,
DER THROMBOZYTENZÄHLUNG
UND DER KJELDAHLOMETRISCHEN FIBRINBESTIMMUNG
BEI CARCINOMKRANKEN
UNTER DER GYNÄKOLOGISCHEN RADIUMBEHANDLUNG

Günther Martin

1964



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER I. UNIVERSITÄTS-FRAUENKLINIK UND HEBAMMENSCHULE
MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. W. BICKENBACH

ERGEBNISSE DER THROMBELASTOGRAPHIE,
DER THROMBOZYTENZÄHLUNG
UND DER KJELDAHLOMETRISCHEN FIBRINBESTIMMUNG
BEI CARCINOMKRANKEN
UNTER DER GYNÄKOLOGISCHEN RADIUMBEHANDLUNG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Günther Martin
aus Dortmund

München 1964

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Professor Dr. H. LUDWIG
Korreferent:	Professor Dr. W. BICKENBACH
Dekan:	Professor Dr. O. HUG

Tag der mündlichen Prüfung: 20. 10. 1964



Einleitung	5
I. Allgemeiner Teil	
1. Methodik	6
a. Thrombelastographie	6
b. Blutentnahme	6
c. Thrombozytenzählung	7
d. Krankengut	7
e. Kjedadhlometrische Fibrinbestimmung	7
2. Kritik der Methodik	8
Welche Aussagen kann man bezüglich der thrombo-	
tischen Diathese mit Hilfe der Thrombelastographie,	
der Thrombozytenzählung und der Fibrinbestimmung	
machen.	8
II. Spezieller Teil	9
1. Aufgabe der Thrombozyten in der Blutgerinnung	9
a. Faktoren, die physiologischerweise die	10
Thrombozytenzahl ändern und	
b. Thrombozytenzahländerungen unter patholo-	
gischen Verhältnissen	11
c. Mit der angesetzt Methodik sind keine über	
den Schwankungsbereich der Methodik hinaus-	
gehenden Veränderungen der Plättchenzahl zu	
fassen gewesen	12
2. Reaktionszeit und Besprechung der gefundenen Ergebnisse	12
a. Verlängerung der Reaktionszeit und die Frage	
nach der Inhibition des Plasma-Thromboplastins	13
b. Verkürzung der Reaktionszeit sowie Erörterung	
der Momente, die von thromboembolischer Be-	
deutung sind	14
c. Reaktionszeitänderungen sind nicht als Folge der	
Radiumbestrahlung aufzufassen.	15
3. Gerinnselbildungszeit sowie Umstände, welche die Ge-	
rinnselbildung beeinflussen.	16
Ob ionisierende Strahlung einen Einfluß auf die II. Phase	
der Gerinnung ausübt, kann nicht mit Sicherheit gesagt	
werden	16

4. Maximale Thrombuselastizität und Diskussion der erhaltenen Ergebnisse	17
a. Erniedrigung der maximalen Thrombuselastizität nach der Radiumeinlage in Abhängigkeit von der Thrombozytenzahlerniedrigung	18
b. Erhöhung der maximalen Thrombuselastizität nach der Radiumeinlage in Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl	18
c. Plasmatische Faktoren, welche für den Aufbau des Gerinnsels und die Thrombuselastizität verantwortlich sind	19
d. Ionisierende Strahlung als möglicher, aber nicht wahrscheinlicher Faktor Thrombuselastizitätsänderungen anzunehmen	21
5. Erhaltene Fibrinolyseergebnisse in	
a. physiologischer und	23
b. pathophysiologischer Sicht	24
c. Differenzierung der Pseudofibrinolyse von der echten Fibrinolyse mit Hilfe der kjedahlometrischen Bestimmung des Fibringehaltes im gebildeten Gerinnsel	24
d. Ein Einfluß der Radiumstrahlung in dieser Phase der Gerinnung ist unwahrscheinlich und es muß bei der Frage nach lytisch wirkenden Faktoren anderen operativsbedingten Momenten der Vorzug gegeben werden.	26
III. Zusammenfassung und wie ist die Thrombembolie-Morbidität für das Strahlenkranken- gut zu begründen	27
IV. Tabellen	28
V. Literatur	33
VI. Lebenslauf	41

EINLEITUNG

Daß sich unter gynäkologischer Radiumeinlage thrombotische Komplikationen gehäuft registrieren ließen, stellte LUDWIG, H. (53) in einer vorläufigen Mitteilung fest.

Ob sich diese Komplikationen auf ionisierende Strahlung oder auf andere thromboembolisch wirksame Faktoren zurückführen lassen, soll in dieser Studie untersucht werden.

METHODIK

Da keine der früher oft benutzten Methoden zur Erfassung des Gerinnungsvorganges (FESTEN, H., 23, KLINKE, K. 44, und ZIEGLER, H., 49) in der Lage gewesen ist, quantitative Aussagen über die mechanische Festigkeit eines Fibrinthrombus zu machen, sei es während der Entstehung oder sei es nach abgeschlossener Gerinnung, haben wir die von HARTERT, H., 33, angegebene Thrombelastographie (TEG) bei unseren Untersuchungen verwandt. Die photokymographische Registrierung des Gerinnungsvorganges erlaubte uns nach Vermessung der TEG-Kurve eine genaue Aussage über Reaktionszeit, Gerinnselbildungszeit, maximaler Thrombuselastizität und fibrinolytischer Tendenzen des Blutes. Bei sachgemäßer Handhabung der TEG ergeben sich für Vollblut folgende Normalwerte:

Reaktionszeit	10-14 Minuten
Gerinnselbildungszeit	5-7 Minuten
maximale Thrombuselastizität	90-150 e.

Sind Reaktionszeit und Gerinnselbildungszeit abnorm verlängert und liegt die maximale Thrombuselastizität gleichzeitig unter 45 e, so sind differentialdiagnostisch die Krankheiten mit hämorrhagischer Diathese zur Debatte zu stellen.

Liegen Reaktionszeit jedoch unter 8 Minuten und Gerinnselbildungszeit unter 2,5 Minuten, so sind dies pathognomonische Zeiten, die auf eine thrombotische Diathese deuten.

Der durchschnittliche Fehler bei der TEG bei der maximalen Thrombuselastizität unter 1 %, der der Reaktionszeit unter 2 % und der der Gerinnselbildungszeit unter 3 % (HARTERT).

Blutentnahme:

Das zu untersuchende Blut wird im Operationssaal mittels einer konuslosen V2-A-Nadel (JÜRGENS, J. 41, und KNOPP, K. 45) aus der Vena cubitalis in die vorgewärmte Küvette einlaufen lassen und mit Hilfe eines Transportthermostaten, der die Temperatur konstant auf 37° C hält, zum Thrombelastographen gebracht. Gleichzeitig mit der Blutentnahme wird eine Stoppuhr in Gang gebracht, die die Zeit, die von der Entnahme bis zur Einschaltung des TEG-Kymographions vergeht, festhält.

Unmittelbar nach Entfernung des Radiumpräparates wird der Meßvorgang wiederholt. Das Blut wird direkt am Krankenbett abgenommen.

Bei dieser Blutentnahme wird eine Alteration der Blutplättchen weitgehend vermieden.

Thrombozytenzählung:

Da die Blutplättchen in der Blutgerinnung eine wichtige Rolle spielen, haben wir parallel zu jeder thrombelastographischen Untersuchung die Thrombozyten gezählt. Wir verwandten eine von FEISLY, H. und LÜDIN (22) angegebene Methode. Wir modifizierten die Methode, indem wir statt einer Cocaichlorhydratlösung eine mit wenigen Tropfen Methylenblau versetzte 3 % Procainlösung verwandten. Nach Abwarten der Hämolysezeit und Sedimentationszeit erfolgte die Auszählung in einer Neugebauer Zahlkammer unter dem Lichtmikroskop. Um eine möglichst genaue Thrombozytenzahl zu bekommen, wurde der Mittelwert einer dreimaligen Zählung genommen. Pro Zählung betrug die Schwankungsbreite durchschnittlich 1500 bis 2000 Thrombozyten.

UNTERSUCHUNGSGUT

Da in dieser Studie der Einfluß ionisierender Strahlen auf postoperative thromboembolische Komplikationen untersucht werden soll, wurde die Auswahl der Patientinnen so gestaltet, daß von vornherein eine Blutgerinnungsstörung ausgeschlossen wurde. Alle Patientinnen wurden daher aus der Untersuchungsreihe eliminiert, die in der Anamnese abnorme Blutungsneigungen oder eine in den letzten Monaten vor der Behandlung durchgemachte Thrombophlebitis angaben. Ebenso wurden Patientinnen aus der Reihe ausgeschlossen, die über Beschwerden von Seiten der Leber oder Niere klagten. Ferner legten wir Wert darauf, daß es sich um Patientinnen handelte, die zuvor noch keine Röntgen oder Radiumbestrahlung mitgemacht hatten. Auch spielte bei der Auswahl des Patientengutes die gynäkologische Diagnose eine gewisse Rolle. Es wurden diejenigen Patientinnen aus dem Untersuchungsgut eliminiert, bei denen sich ein spontaner Tumorzerfall zeigte. Die vorzeitig einsetzende Blutgerinnung wäre dann nicht auf die Strahlung, sondern einzig auf die hohen Anteile freigewordenen Gewebsthromboplastins im Blut zu beziehen (MONTIGEL, C. 56).

Fibrinbestimmung nach Kjeldahl:

Da sich während der thrombelastographischen Untersuchungen des öfteren fibrinolytische Tendenzen im Kurvenbild ausdrückten, bestimmten wir mit Hilfe der Kjeldahl-Methode den Fibringehalt des Coagulums. Hierbei wurde nach Ablauf der thrombelastographischen Untersuchung das Blutgerinnsel sorgfältig mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und der Eiweißgehalt bestimmt.

Als HARTERT im Jahre 1948 seine Methode der TEG zur Analyse von Gerinnungsstörungen beschrieb, gestattete die Auswertung seiner Kurven nach klinischen Gesichtspunkten zunächst nur eine sehr grobe Unterscheidung in:

I. Störungen der Thrombozyten im Sinne von Thrombozytopathien

II. Plasmatische Defekte

Erst in einer größeren Übersicht aus dem Jahre 1952 konnte auf Grund klinischer Untersuchungen und Beobachtungen Blutungen verschiedenster Ätiologie thrombelastographisch in vier Gruppen eingeteilt werden:

I. Rein vasculär hämorrhagische Diathesen

II. Hämorrhagische Diathesen auf Grund Thrombozytopathien

III. Hämorrhagische Diathesen durch plasmatische Defekte

IV. Hämorrhagische Diathesen durch abnorme Fibrinolyse

Über diese rein diagnostischen Fragen hinaus wird besonders ihre Bedeutung für die Thromboseerkrankung und Prophylaxe viel diskutiert. Eine 1956 von ROEMER, H. gemachte Mitteilung besagte, daß die Erkennung eines praethrombotischen Stadiums mittels des TEG nicht bestätigt werden konnte. BELLER (7) griff auf Grund dieser Mitteilung und auf die zunehmende Verbreitung der TEG die Frage nach der Leistungsfähigkeit dieser Methode auf und stellte fest, daß das Nativ-TEG den Verhältnissen in vivo am ehesten zu entsprechen scheint. Darüber hinaus sind spezifische Veränderungen in der TEG-Kurve für ein präthrombotisches Stadium pathognomonisch. Eine sich in der Kurve darstellende erhöhte Gerinnungsbereitschaft läßt die Vermehrung eines Plasmafaktors oder auf eine veränderte Plättchenzahl schließen. Um hier eine Unterscheidung treffen zu können, wurden parallel der TEG-Untersuchungen die Thrombozyten gezählt. Bei der von FONIO angegebenen Methode werden die Plättchen pro 1000 Erythrozyten gezählt. WHITBY und BRITTON (67) wiesen auf eine wechselnde Verteilung der Thrombozyten hin, so daß sich aus dem Abhängigkeitsverhältnis der Plättchen zur Anzahl der Erythrozyten Fehler ergeben könnten. Bei der von uns gewählten direkten Zahlmethode umgingen wir diesen möglichen Fehler, mußten aber gegenwärtig sein, daß durch die Verwendung der Konservierungsflüssigkeit die Zerfallsneigung der Thrombozyten gefördert und die Zerfallsprodukte als Thrombozyten angesehen würden. Eingehende Voruntersuchungen machten uns mit dieser Methode vertraut, so daß wir in der Lage waren, hamolyzierte Erythrozyten von Thrombozyten zu unterscheiden.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Spezieller Teil

Da die Thrombocyten in der Blutgerinnungsphysiologie eine zentrale Stellung einnehmen, wollen wir bevor wir auf die Fragen nach den Ursachen der Änderung einzelner Gerinnungsphasen eingehen, die Funktion der Thrombocyten kurz darstellen. Eine von GERHARDTS, H. (26) gegebene Zusammenstellung sei hier angeführt:

- a) Haftfähigkeit. Alterierte Plättchen besitzen die Eigenschaft, untereinander zu agglutinieren und an geschädigten Gefäßinnenflächen zu haften.
- b) Agglutination. Sie erfolgt durch Veränderung der Oberfläche und Ausgleich elektrischer Potentiale, jedoch unabhängig von der Fibrin- und Pro-fibrinbildung.
- c) Retraktion. Thrombocyten wirken retraktionsauslösend in der 3. Phase der Gerinnung aufgrund ihrer Lage als Zentren im Fibrinnetz und durch Abgabe des Fermentes Retraktocym. Die Retraktionsfähigkeit steht in direkter Proportion zu der Thrombocytenzahl.
- d) Gefäßaktive Wirkung.
 - 1) durch Abgabe von Serotonin
 - 2) gefäßabdichtend durch Permeabilitätsminderung
- e) Thrombocyten wirken gerinnungsauslösend und gerinnungsfördernd durch Abgabe von Plättchenfaktoren.
 - 1) Plättchenfaktor 1 beschleunigt als Thrombinaccelerator die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin und entspricht in seiner Wirkung etwa dem Plasmafaktor V.
 - 2) Plättchenfaktor 2 aktiviert als Fibrinaccelerator die Fibrinbildung.
 - 3) Plättchenfaktor 3 bewirkt als Thromboplastinfaktor in der Vorphase der Gerinnung gemeinsam mit den Faktoren VIII, IX, X den Aufbau des Plasma-Thromboplastins.
 - 4) Plättchenfaktor 4 neutralisiert als Antiheparinfaktor die Wirkung des Heparins.

Die Abgabe der Plättchenfaktoren erfolgt nach Alteration der Thrombocyten, meist erst nach Zerstörung der Thrombocytenstruktur (Thrombocytolyse). Aufgrund der Tatsache, daß die Thrombocyten während des ganzen Gerinnungsablaufes eine wichtige Rolle spielen, können wir bei Plättchenschädigungen irgendwelcher Art eine Änderung in den einzelnen Blutgerinnungsphasen annehmen.

Diese Änderungen würden sich also in der thrombelastographischen Kurve als Verlängerung oder Verkürzung der Reaktionszeit und Gerinnselbildungszeit sowie in einer Allotropie der maximalen Thrombuselastizität äußern.

Physiologische Änderungen der Thrombocytenzahlen

Es ist eine von vielen Autoren bereits mitgeteilte Beobachtung, daß die Anzahl der Plättchen in beträchtlichem Maß von persönlichen und individuellen Schwankungen abhängig ist. Wie HOLZKNECHT, F. (38) in einer 1959 gegebenen Zusammenstellung aufzeigt, gehen die diesbezüglichen Angaben der einzelnen Autoren jedoch weit auseinander.

Zunächst unterscheidet man eine direkte und indirekte Methode (FONIO, A.). Bei letzterer Methode werden die Plättchen pro 1000 Erythrocyten ausgezählt. Hier könnten sich aus dem Abhängigkeitsverhältnis der Plättchen zur Anzahl der Erythrocyten Fehler ergeben, den WHITBY und BRITTON (67) wiesen auf eine wechselnde Verteilung der Thrombocyten im Kreislauf hin.

In der von uns gewählten direkten Thrombocytenzahlmethode kann durch die Verwendung der Konservierungsflüssigkeit die Zerfallsneigung der Thrombocyten gefördert werden und ihre Zahl daher zu hoch angegeben werden. Eingehende Voruntersuchungen machten uns jedoch mit dieser Methode vertraut, so daß wir in der Lage waren, haemolysierte Erythrocyten von Thrombocyten zu unterscheiden. Um eine möglichst genaue Thrombocytenzahl zu bekommen, wurde der Mittelwert aus einer dreimaligen Zählung genommen. Pro Zählung betrug die Schwankungsbreite durchschnittlich 1500 bis 2000 Thrombocyten. Im einzelnen wollen wir jetzt zusammenstellen, wo die Plättchenzahl im physiologischen bis extrem physiologischen Sinne erhöht bzw. erniedrigt ist. Es erfolgten Untersuchungen, die einen Anstieg der Thrombocytenzahl im Tagesrhythmus belegten.

(GOLDECK, H. G. 27) Maximaler Anstieg um die Mittagszeit und Tiefpunkt zwischen 21 und 23 Uhr. Daß das Lebensalter für die Anzahl der Plättchen eine Rolle spielen würde, bewiesen andere Autoren anhand großer statistischer Arbeiten, die aber einer kritischen Betrachtung nicht Stand halten konnten. Ebenso zum Teil widersprechende Ergebnisse lieferten Monographien, die die Thrombocytenzahl im Zusammenhang von Menses, Gravidität, Partus und Puerperium sehen wollten. Einen eindeutigen Beweis, daß das Endokrinium einen Einfluß auf die Thrombocyten ausübt, erbrachte der Japaner ISHIDA, M. (40) im Jahre 1938, der nach Gaben von FSH eine Zunahme und nach Verabreichung von Corpus luteum Hormon eine Abnahme der Plättchenzahl beobachten konnte. HEILMEYER, L. (36) schreibt neben dem Endokrinium dem ZNS einen wesentlichen Einfluß auf die Thrombocytenzahl zu, da bei ein und demselben Eingriff positive und negative Effekte auftreten können.

Untersuchungen, die KOLLER, F. (48) und WANNER, J. (49) machten, ergaben, daß ACTH und Cortisongaben die Zahlen zwischen 18 und 115 % des Ausgangswertes erhöhen können. Infektionen, Temperaturwechsel, Hunger, Ermüdung, seelische Emotion, Schock etc., kurz "Stress" genannt, würden also nach diesen Untersuchungen eine starke Erhöhung der Plättchenzahl zur Folge haben. Auch PARCHWITZ, E. (59) und WACHHOLDER, K. (59) unterstützen in einem Beitrag diese Ergebnisse. Auf der anderen Seite konnte LAURIDSEN, E. (50) durch einmalige ACTH-Gaben von 50-100 mg einen Abfall der Thrombozyten erreichen. HUECK, KOENIG, SERRA, P. (62) und PARMA (62) beobachteten die Thrombozytenzahl nach Operationen und stellten zunächst ein Absinken, dann aber einen postoperativen Anstieg der Plättchen fest, ein Phänomen, das von HARTENBACH, W. (31) und MOEBIUS () durch einschlägige Untersuchungen bestätigt wurde. Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß der Einfluß eines einzigen Faktors auf die Plättchenzahl sehr schwer zu beurteilen ist, da die Thrombozyten auf eine Vielzahl von Reizen empfindlich reagieren und so Ergebnisse fördern, die sich zum Teil scheinbar widersprechen. Schwankungen der Thrombozytenzahl beim einzelnen Individuum, ausgelöst durch physiologische Ursachen, sind sicher vorhanden; doch können diese Schwankungen nicht ohne weiteres auf einen Faktor alleine zurückgeführt werden und sind deshalb auch nicht bei allen Individuen gleichverlaufend. Betrachten wir nun die in unseren Untersuchungen gezählten Thrombocyten vor und nach der Bestrahlung, so müssen wir zunächst feststellen, daß wir Zahlendifferenzen, die innerhalb von 2000 liegen, nicht für evident ansehen.

In 10 Fällen (3, 5, 6, 10, 13, 16, 23, 25, 30 und 34), das sind 27,02 %, sind keine nennenswerten Zahlenunterschiede festzustellen. In 13 (35,13 %) der untersuchten Fälle (7, 8, 11, 15, 17, 19, 20, 21, 24, 28, 29, 32 und 33) wurde postoperativ eine Plättchenzahlerhöhung gefunden.

In 14 Fällen (1, 2, 4, 9, 12, 14, 18, 22, 26, 27, 31, 35, 36 und 37), das sind 37,85 %, war die Plättchenzahl postoperativ vermindert.

Eine "kritische Plättchenzahl" (FRANK, 1922) von 40 000, die eine pathognomonische Bedeutung im Sinne einer thrombotischen Diathese hätte, ist in den von uns untersuchten Fällen nicht aufgetreten. Auch eine extreme Plättchenzahlerhöhung, die eine Thrombemboliegefahr darstellen würde, kann ausgeschlossen werden.

Es scheint uns daher anhand der oben aufgezählten Faktoren, die zu einer Änderung der Plättchenzahl führen, kein zwingender Grund zu bestehen, anzunehmen, daß unter Radiumbestrahlung sich die Plättchenzahl mehr als unter physiologischen Bedingungen verändert. Wenn wir hier von der kaum veränderten Quantität sprechen, so soll damit nichts über evtl. auftretende morphologisch-physiologische Änderungen der Plättchen gesagt werden. In wie weit wir diese Änderungen mit unserer TEG-Methode erfassen konnten, werden wir zu einem späteren Zeitpunkt diskutie-

ren. In diesem Zusammenhang wäre es mit geeigneten Mitteln (Elektronenmikroskop) interessant festzustellen, in wie weit sich die Plättchenfunktion unter Bestrahlung ändern kann, ohne daß der einzelne Thrombocyt eine irreversible Schädigung erfährt und zugrunde geht.

Wie bereits oben gesagt, kann eine extreme Plättchenerhöhung in den ersten 24 Stunden der Radiumeinlage anhand der von uns untersuchten Fälle ausgeschlossen werden. Sollte es jedoch tatsächlich zu einer extrem pathognomonisch bedeutsamen Plättchenerhöhung kommen, so sind die sich daran anschließenden thromboembolischen Komplikationen (LUDWIG, H. 53) nicht auf eine Wirkung der Radiumsubstanz zurückzuführen, sondern im Sinne von KOLLER, WANNER, PARCHWITZ und WACHHOLDER (49, 59,) als Stresswirkung zu deuten.

Reaktionszeit

Betrachten wir die Reaktionszeit, so stellen wir in 20 Fällen (2, 3, 6, 8, 11, 12, 13, 16, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 34, 35 und 36), das sind 54,05 %, eine Verlängerung der postoperativen Phase fest. Von diesen 20 Fällen ist jedoch nur in 11 Fällen (3, 6, 12, 16, 20, 25, 26, 27, 29, 34 und 35), d.h. in 29,7 % eine wesentliche Verlängerung über 1 Minute festgestellt worden. Eine Verkürzung der Reaktionszeit trat in 17 Fällen (1, 4, 5, 7, 9, 10, 14, 15, 17, 18, 19, 22, 30, 31, 32, 33 und 37), das sind 45,9 %, auf, wobei wiederum nur 11 Fälle (1, 4, 5, 7, 9, 14, 15, 17, 18, 31 und 37), das sind 29,7 %, eine Verkürzung der Reaktionszeit über 1 Minute zeigten.

Es entfallen auf die Reaktionszeit Verlängerungen über 1 Minute von den oben angeführten Fällen auf:

2000 Ramgeh	3 Fälle (8,1 %)
1920 Ramgeh	5 Fälle (13,5 %)
760 - 1680 Ramgeh	3 Fälle (8,1 %)

Auf Verkürzung der Reaktionszeit über 1 Minute entfallen auf

2800 Ramgeh	1 Fall (2,7 %)
2000 Ramgeh	5 Fälle (13,5 %)
1920 Ramgeh	3 Fälle (8,1 %)
760 - 1680 Ramgeh	2 Fälle (5,4 %)

Betrachten wir die Reaktionszeitveränderungen allgemein, so können wir zum Teil geringfügige Schwankungen feststellen. Es handelt sich hierbei entweder um eine Verlängerung oder eine Verkürzung in dieser Gerinnungsphase. Es sind zum Teil minimale Unterschiede, die sich in den thromboelastischen Kurven manifestieren und daher kaum für eine massive Veränderung im Sinne einer thrombo-

lischen Komplikation sprechen. Erklärt kann dieses Verhalten dadurch werden, daß durch geringfügige unterschiedliche Einfüllung in die Küvetten die Kontaktfläche des Blutes verschieden groß ist. Es kommt daher zu einem verschiedenen großen physiko-chemischen Berührungsmechanismus und es wird infolgedessen die Aktivierung eines Hageman- und Rosenthalfaktors quantitativ verschieden sein. Diese Erklärung scheint uns zur Begründung geringer Schwankungsbreiten in der Reaktionszeit als einleuchtender Grund.

Kommen wir nun zur Auswertung und kritischen Sichtung der noch verbleibenden 22 Fälle, in denen eine deutliche Änderung der Reaktionszeit über 1 Minute manifest wurde:

a) Verlängerung

in 5 Fällen zeigte sich bei den mit 1920 Ramgeh bestrahlten Patienten eine Verlängerung der Reaktionszeit. Bildet sich während dieser Reaktionszeit - respektive Vorphase in der Gerinnung - aus dem Thrombocytenfaktor 3 unter der Einwirkung von Faktor VIII (antihaemophiles Globulin), IX (Christmas (PTC) - Faktor, IV (Ca), XI (PTA) Faktor (mit dem Hageman-Faktor weitgehend verwandt) und X das aktive Plasma-Thromboplastin, so müssen wir eine wie auch immer geartete Störung in diesem Mechanismus annehmen. Auszuschließen ist bei der Suche nach dem Grund dieser Störung ein fehlerhaftes Abnehmen des Blutes, denn in diesem Punkte wurde größte Sorgfalt verwendet, um eine Schädigung der Thrombocyten nach Möglichkeit zu vermeiden. Gleichzeitig dürfte bei der Punktion der Vene kein durch Gefäßwandverletzung anfallendes Gewebsthromboplastin die Gerinnungstendenz beeinflussen. Schaltet dieser Faktor aus, so wäre im Folgenden die Frage nach der Inhibition des Plasma-Thromboplastins zu stellen: Hemmkörper der plasmatischen oder thrombocyären Faktoren können eine Verminderung der Plasma-Thromboplastinaktivierung zur Folge haben. Derartige Hemmkörper, die nach Art einer Eiweißunverträglichkeit durch Sensibilisierung auf die als Antigen wirkenden Faktoren entstehen, können zwar gegen jeden Gerinnungsfaktor gebildet werden, entwickeln sich aber zumeist nur gegen einen bestimmten Faktor, und zwar vorwiegend gegen Faktor VIII (Hemmkörperhaemophilie A), seltener gegen Faktor IX (Hemmkörperhaemophilie B) und gelegentlich auch gegen Thrombocytenfaktor 3. Solche "Immuno-Coagulopathien" entstehen zumeist als Folge wiederholter Bluttransfusionen bei primären haemorrhagischen Diathesen als Antikörper gegen den fehlenden und bei Zufuhr daher als körperfremd empfundenen Gerinnungsfaktor. Bei den von uns untersuchten Fällen scheidet jedoch a priori diese pathogenetische Deutung aus, da die Patienten keinerlei Bluttransfusionen etc. erhalten haben. Gelegentlich werden auch Hemmkörper bei stärkeren Beta- und Gamma-Hyperglobulinämien, beim Plasmocytom bei Leberparenchymschäden diskutieren. Thrombelastographisch und klinisch könnte eine Haemophilie gedacht werden. In unseren Fällen handelt es sich jedoch keineswegs um haemo-

phlieverdächtige Patienten, denn es ist keine pathognomonische Verlängerung der Reaktionszeit zu erkennen (VREEKEN, J., 66). Bleibt als Erklärung nur noch die von GERHARDTS, H. (26) angegebene Inhibition des Plasma-Thromboplastins bei Carcinosen übrig, eine Erklärung, die einleutet, aber eine Inhibition des Thromboplastins als Folge einer Bestrahlung nicht ganz ausschließt.

Da die Bildung des Plasma-Thromboplastins () ein komplexes Geschehen ist, muß in diesem Rahmen auch die Thrombocytenfunktion betrachtet werden. Über Funktion und Morphologie bzw. Beeinflussung der Thrombocyten durch exogene Faktoren ist unter dem Kapitel Thrombocyten nachzulesen. Gesagt kann aber werden, daß ionisierende Strahlen, wenn überhaupt nur einen ganz geringen Einfluß auf ihre Funktion haben. Sollte tatsächlich ein minimaler Einfluß der Radiumstrahlen auf die Vorphase der Gerinnung im Sinne einer Verlängerung bestehen, wäre das ein wünschenswerter Effekt, um die thromboembolischen Komplikationen postoperativ herabzusetzen.

b) Verkürzung

Wenn wir den von HARTERT, H. (35) angegebenen Mittelwert für die Reaktionszeit von 12 Minuten zugrunde legen, so ergeben sich bei der Betrachtung der postoperativen Reaktionszeitverkürzung nur in 3 Fällen (17, 31, 37) und 12 Minuten liegende Werte. In allen 3 unter der Norm liegenden Werte wurden vor der Operation normale physiologische Werte ermittelt. In den noch verbleibenden 8 Fällen (1, 4, 5, 7, 9, 14, 15, 18), bei denen Reaktionszeitverkürzungen ermittelt wurden, fanden wir stets über der Norm liegende Werte. Von klinischer Sicht gesehen, lag jedoch, wie auch anhand der Kurven zu sehen ist, keine Gefahr für eine thromboembolische Komplikation vor, denn die größtmögliche Verkürzung der Reaktionszeit war im extremsten Fall (37) 8 Minuten 15 Sekunden. Es gilt nun im Folgenden die gefundenen Ergebnisse zu erklären.

Zunächst ist aufzuklären, welche Faktoren neben einer eventuellen in Frage kommenden ionisierenden Strahlung als thromboembolisch wirkende Momente von Bedeutung sind. Daß wir in diesem Zusammenhang nicht das von VIRCHOW () erkannte Zusammenspiel von Gefäßwandschädigungen, Zirkulationsverlangsamung und vermehrte Gerinnungsneigung im Ganzen betrachten, sondern nur einen Punkt herausgreifen, liegt in der Natur der Arbeit begründet. Denn die vor allem von ASCHOFF, L. (4) betonte Verlangsamung des Blutstromes, die besonders von DIETRICH, A. (20) herausgestellte Wandveränderung des Gefäßsystems konnte nicht näher beobachtet werden. Wir werden uns daher auf die von APITZ, K. (3) hervorgehobene Veränderung in der Gerinnungsfähigkeit des Blutes und auf die von JÜRGENS, R. (42) betonten Veränderungen in der Zahl und Agglutinationsfähigkeit der Blutplättchen bzw. deren Faktoren beschränken.

APITZ nahm an, daß mit der Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin ein Metastadium eintritt, in welchem das chemisch schon feststellbare Fibrin als Profibrin

vorliegt, welches die Eigenschaft besitzt, sich an die Blutplättchen anzulagern und ihre Agglutination zu fördern. Da aber durch die Agglutination der Plättchen eine vermehrte Thromboplastinbildung einhergeht, würde sich demnach der Gerinnungsvorgang beschleunigen und die Gefahr einer thromboembolischen Komplikation wäre gegeben. Wenn sich bei vermehrtem Zerfall der Thrombocyten ein größeres Plasma-Thromboplastinpotential bildet, so setzt Analog dazu bei Zuständen mit Einschmelzung und Zertrümmerung von Gewebe eine gesteigerte Gewebsthromboplastinbildung die Thrombosegefahr herauf. Eine gesteigerte Einschwemmung des Gewebsthromboplastins in das Blut tritt nach Traumen und Operationen auf und es läßt sich aufgrund dieser Tatsache eine erhöhte Thrombosegefahr nach Operationen mit einer Steigerung der Gerinnbarkeit des Blutes erklären. Macht Apitz das vermehrte Auftreten von Profibrin für eine Steigerung der Gerinnungstendenz primär verantwortlich, so läßt JÜRGENS, R. (42) diesen Faktor ganz außer Acht und schreibt lediglich den Thrombocyten alleine die verantwortliche Rolle zu. Die Zahl und die Agglutinationsfähigkeit ist ausschlaggebend für die Thromboseneigung. Diese von Jürgens aufgestellte Behauptung wird durch experimentelle Untersuchungen und klinische Beobachtungen von ihm selbst und anderen Autoren untermauert. Polycytaemie sowie manche Formen der Leukämie mit excessiven Wucherungen myeolischer und lymphatischer Zellen im Knochenmark zeigen genauso wie Zustände nach Milzextirpation ein starkes Ansteigen der Plättchen und in extremen Fällen eine Zunahme der Thromboseneigung (JÜRGENS, R. 42, ALLEN, E. V., BARKER, N. W. und HINES, E. A. 1). Festzuhalten wäre also, daß die Steigerung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes durch Faktoren bestimmt wird, die unmittelbar an den Blutplättchen angreifen und somit die Agglutinationsfähigkeit dieser Blutelemente heraufsetzen.

Es wäre also, um die Frage nach der Reaktionszeitverkürzung zu beantworten, das Problem auf das schon abgehandelte Gebiet der Thrombocytenzahl erhöhenden Faktoren zu verschieben. Neben thrombocytären Momenten werden auch meteorotrope Einflüsse (DAUBERT, K. 15), - BICKENBACH, W. spricht von bioklimatischen Einflüssen, die durch schnelle Frontdurchzüge zustandekommen - und Ernährungsumstellungen (BRASS, K. und SANDRITTER, W. 12) in der Frage nach den thrombosefördernden Faktoren diskutiert.

Ein sicherer Anhalt für eine Reaktionszeitänderung durch ionisierende Strahlung ist daher aufgrund unserer Ergebnisse nicht gegeben.

Gerinnselbildungszeit

Die Gerinnselbildungszeit erfaßt den Teil des Gerinnungsablaufes, in dem sich aus dem Fibrinogen über monomeres Fibrin - polymeres Fibrin ein stabiles Fibrin bildet. Bei der Auswertung der Kurven ergab sich, daß postoperativ in 20 Fällen (1, 2, 3, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 30, 31, 33, 35 und 36), das sind 54 %, eine Verlängerung der Gerinnselbildungszeit eintrat. In 16 Fällen (4, 5, 6, 7, 8, 15, 16, 20, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 32 und 34), das sind 43,2 %, trat eine Verkürzung und in 1 Fall lag keine Veränderung dieser Phase der Gerinnung vor. Da der von HARTERT, H. (35) in der Thrombelastographie angegebene Mittelwert für diese Zeit 6 Minuten beträgt und der durchschnittliche Fehler bei $\pm 10\%$ liegt, so ergeben Schwankungen von 36 Sekunden noch Werte, die im Bereich der Norm liegen. Unter diesem Aspekt war in 9 Fällen (2, 3, 10, 12, 17, 22, 30, 31 und 35), das sind 24,32 %, eine Verlängerung der Gerinnselbildungszeit zu verifizieren. In 8 Fällen (4, 5, 6, 15, 27, 28, 26 und 29), 21,6 %, konnte anhand der Kurven eine Verkürzung der Gerinnselbildungszeit ermittelt werden. In Fall 29 lag zwischen dem prae-postoperativen Wert eine Differenz von 5' 39" vor. Die kürzeste postoperativ gemessene Gerinnselbildungszeit wurde im Fall 28 mit 3' 30" festgestellt. In beiden Fällen lagen die Reaktionszeiten im Bereich der Norm und es bestand gemessen am weiteren Verlauf der Gerinnung keinerlei Gefahr für eine thrombotische Komplikation, denn in Fall 28 konnte eine Pseudofibrinolyse, im Fall 29 eine verminderte maximale Thrombuselastizität festgestellt werden, Faktoren, die einer thromboembolischen Gefahr entgegenstehen. Es wäre im Folgenden wieder die Frage nach den Ursachen zu beantworten, die die Gerinnselbildungszeit verkürzen können. Hier sei auf Faktoren hingewiesen, die verkürzend auf die Vorphase und erste Phase der Gerinnung wirken. Eine erhöhte Agglutinationsbereitschaft der Plättchen kann nämlich im Zusammenspiel mit einer Normofibrinogenämie (0,2 - 0,6 g./100 ml) oder Hyperfibrinogenämie zu einer verkürzten Gerinnselbildungszeit führen. Eine Erhöhung des Fibrinogenspiegels findet sich bei

- 1) Pneumonien
- 2) akuter Pankreatitis
- 3) bei beginnender Dicumaroltherapie
- 4) nach Operationen.

In den von uns untersuchten Fällen können wir die von PEZOLD, F. A. (70) zusammengetragenen Faktoren 1 bis 3 ausschließen, und es kommt für eine verkürzte Gerinnselbildungszeit nur das postoperative Moment infrage. Ob ionisierende Strahlung einen verkürzenden Einfluß auf die II. Phase der Gerinnung ausübt, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden.

Maximale Thrombuselastizität

Die maximale Thrombuselastizität (m_e) ist ein Ausdruck für die maximale Fibrin-elastizität und gibt Auskunft über die Qualität eines Gerinnsels, d.h. es können, wenn das Gerinnsel einmal gebildet ist, Aussagen über die Festigkeit eines Wundverschlusses gemacht werden. Ist der Elastizitätsmodul eines Coagulums sehr gering, so resultiert ein schlechter unphysiologischer Wundverschluß und es käme klinisch zu gefürchteten Nachblutungen. Steigt dagegen die maximale Thrombuselastizität weit über die Norm an, so liegt eine ernstzunehmende Vorwarnung für ein thromboembolisches Ereignis vor. Meistens ist dann noch die Elastizitätszunahme von einer verkürzten Reaktionszeit begleitet, so daß sich eine embolische Gefahr für ein geübtes Auge anhand der thrombelastographischen Kurve unschwer erkennen läßt.

Die m_e - Werte werden nach einer Tabelle berechnet, die der Apparatur beigegeben ist. Der Normalwert liegt bei $m_e = 95 - 150 \text{ e} \pm 2,5 \%$.

In 21 Fällen (1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 21, 25, 26, 32, 35, 36 und 37) das sind 56,7 % lagen vor der Radiumeinlage die Werte der maximalen Thrombuselastizität im Bereich der Norm. In 11 Fällen (5, 8, 10, 18, 20, 22, 23, 24, 27, 29, 34), das sind 27,8 %, lag vor der Operation eine unter der Norm in 5 Fällen (12, 28, 30, 31, 33), das sind 13,5 %, eine über der Norm liegende maximale Thrombuselastizität vor. Nach der Operation konnte in 20 Fällen (4, 7, 11, 14, 15, 16, 17, 19, 21, 24, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 32, 35, 36), das sind 54 %, eine im Bereich der Norm liegende m_e festgestellt werden. In 13 Fällen (1, 5, 8, 10, 12, 13, 18, 20, 22, 23, 27, 34, 37), das sind 35,1 %, wurde eine unter der Norm liegende maximale Thrombuselastizität gefunden. In 4 Fällen (2, 3, 6, 33,), das sind 10,7 %, lag der gefundene Wert unter dem Normalwert.

War bisher eine Zuordnung zu den Normalwerten erfolgt, so soll die folgende Zusammenstellung ein Bild über die Differenz zwischen prae- und postoperativen m_e - Werten abgeben. Es wurde jeweils die maximale Thrombuselastizität vor und nach der Bestrahlung bestimmt. Eine Änderung wurde dann für evident angesehen, wenn die Amplitude a des Thrombelastogramms über 1 mm vergrößert oder verkleinert war. Der zugehörige Elastizitätsmodul wurde wie oben einer Tabelle entnommen, die nach der Formel $m_e = \frac{100 \times a}{100 - a}$ errechnet wurde.

Eine postoperative Erniedrigung der maximalen Thrombuselastizität fand sich in 18 Fällen (1, 5, 9, 10, 11, 12, 14, 18, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 37) das sind 48,4 %, eine Erhöhung dieses Wertes fand sich in 10 Fällen (2, 3, 4, 8, 17, 29, 33, 34, 35), das sind 27 %. In den noch verbleibenden 8 Fällen war keine Änderung zu erkennen.

Betrachten wir nun die Faktoren, die die Thrombuselastizität beeinflussen, so wären wiederum die Thrombocyten an erster Stelle zu nennen. Wie HARTERT, H. (35) zeigen konnte, resultiert aus einem stufenweise absteigenden Thrombocytengehalt im Plasma ein fortschreitender Abfall der im Thrombelastogramm erreichten Maximalausschläge. Eine starke Verminderung normaler funktionstüchtiger Thrombocyten würde eine Erniedrigung der Thrombusfestigkeit zur Folge haben. Wir stellten der Thrombusfestigkeit die Thrombocytenzahl gegenüber, um diese Abhängigkeit nachzuprüfen, und unterschieden bei der Auswertung mäßige und starke Änderungen sowohl an dem Kurvenmaterial als auch an den Thrombocytenzahlen. War die Differenz der maximalen Amplitude des TEG m_a vor und nach der Operation kleiner oder gleich 1, so lag der sich ergebende Elastizitätsmodul im Bereich der Fehlergrenze. Bei m_a zwischen 1 und 4 sprachen wir geringer, bei m_a zwischen 4 und 8 von mäßiger und bei m_a größer als 8 von starker Thrombuselastizitätsänderungen. Bei den Thrombocyten wurden Zahlenschwankungen innerhalb von 2000 nicht als Änderungen bezeichnet. Zahlendifferenzen bis 5000 wurden als geringe, Differenzen von 5000 bis 30 000 als mäßige und Differenzen über 30 000 als starke Zahlenänderungen bezeichnet. Aus Tab. 1 geht hervor:

a) Erniedrigung der m_e

Starke m_e -Erniedrigung in 4 Fällen (1, 5, 10, 31); hierbei waren die Thrombocytenzahlen in den Fällen 5 und 1 stark, in Fall 31 mäßig und in Fall 10 überhaupt nicht verändert. Mäßige m_e -Erniedrigungen fanden sich in 9 Fällen (9, 11, 14, 18, 21, 25, 26, 30, 37), die in den Fällen 25 und 30 von keinerlei Thrombocytenzahländerung in den Fällen 11 und 21 von einer mäßigen Erhöhung in den Fällen 26, 18, 14 und 9 von einer mäßigen Verminderung und in Fall 37 von einer starken Verminderung der Thrombocytenzahl begleitet waren.

Geringe m_e -Erniedrigungen in 4 Fällen (28, 27, 23, 22). Keine Thrombocytenänderung in Fall 23. Geringe Verminderung in Fall 22; mäßige Verminderung in den Fällen 27 und 28.

Es zeigte sich in Übereinstimmung mit der von Hartert angegebenen Abhängigkeit, daß eine Erniedrigung der maximalen Thrombuselastizität fast immer mit einer Abnahme der Thrombocytenzahl einhergeht. (Abb. 1)

b) Erhöhung der m_e (Tabb. 2)

Starke m_e -Erhöhung in Fall 3, bei dem gleichzeitig eine starke Erhöhung der Thrombocytenzahl festgestellt werden konnte.

Mäßige m_e -Erhöhung in 3 Fällen (4, 8, 24), bei denen in Fall 4 eine mäßige Thrombocytenzahlverminderung in Fall 8 mäßige Erhöhung und in Fall 24 geringe Erhöhung der Thrombocyten zu finden waren.

Fall	m_e Erniedrigung	- Thrombocytenzahl -	
		verminderung	erhöhung
1	+++	+++	
5	+++	+++	
9	++	++	
11	++		++
14	++	++	
18	++	++	
21	++		++
22	+	+	
23	-	Ø	
25	++	Ø	
26	++	++	
27	+	++	
28	+	++	
30	++	Ø	
31	+++	++	
37	++	+++	

Tabelle 1. Abhängigkeit der maximalen Thrombuselastizität (m_e) von der Thrombocytenzahl.

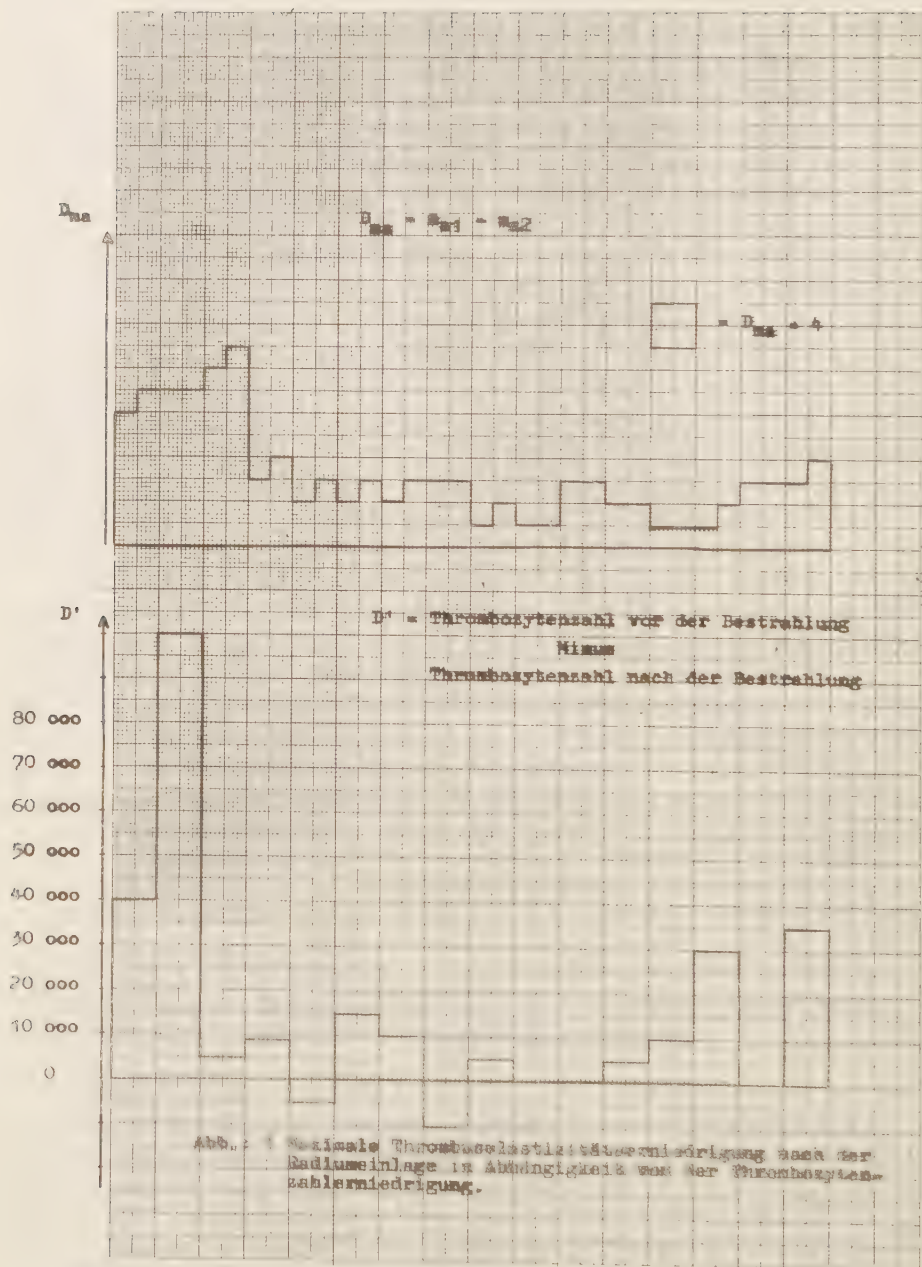
Geringe m_e -Erhöhung in 6 Fällen (2, 17, 29, 33, 34, 35). Keine Plättchenzahländerung in Fall 34. Geringe Verminderung in Fall 2, geringe Erhöhung in Fall 17.

Mäßige Erhöhung der Plättchenzahl in Fall 29 und starke Erhöhung in den Fällen 33 und 35.

Auch bei der Erhöhung der maximalen Thrombuselastizität ist in fast allen Fällen ein Thrombocytenanstieg festzustellen. (Abb. 2)

Neben den Thrombocyten sind auch plasmatische Faktoren für den Aufbau des Gerinnsels von Bedeutung. Eine plasmatische Veränderung, die z. B. zur Beschleunigung der Blutkörperchensenkungsreaktion führen, bewirken in der Mehrzahl der Fälle auch eine von den Thrombocyten unabhängige Erhöhung der Thrombusfestigkeit.

Außerdem ergibt eine Hypofibrinogenaemie ein asthenische maximale Thrombus-



Fall	m_e Erhöhung	-Thrombocytenzahl-	
		verminderung	erhöhung
2	+	-	
3	+++		+++
4	++	+	
17	+		+
24	++		+
29	+		++
33	+		+++
34	+	0	
35	+		+++
8	++		++

Tabelle 2. Abhängigkeit der maximalen Thrombuselastizität (m_e) von der Thrombocytenzahl.

elastizität, eine Veränderung, die in der thrombelastographischen Kurve mit einer Verlängerung der Reaktionszeit gekoppelt sein würde. In Fall 5 müßte praeoperativ eine Hypofibrinogenaemie diskutiert werden, denn neben einer strak verlängerten Reaktionszeit von 17'38" ist nur eine maximale Thrombuselastizität von 67 e zu finden. Da gleichzeitig eine gesteigerte fibrinolytische Tendenz nachzuweisen ist, ist es sehr wahrscheinlich, daß durch dieses Ereignis ein Fibrinogenmangel vorgetäuscht wird. Als weitere Möglichkeit eines Defektes in der Fibrinogenstruktur sind die bei schweren Infektionen, Tuberkulosen, Verbrennungen und schweren Leberparenchymschäden auftretenden Fibrinogenmangelzustände. Da bei der Patientin diese pathogenetischen Vorbedingungen nicht vorhanden sind, könnte bei tatsächlichem Fibrinogenmangel an qualitative Fibrinogenveränderungen im Sinne einer Fibrinasthenie (GLANZMANN) gedacht werden. Bemerkenswert ist bei diesem Fall noch, daß die Thrombocytenzahl postoperativ um die Hälfte ihres Ausgangswertes vermindert ist und daß dadurch ein neuerliches Absinken des maximalen Elastizitätswertes in Erscheinung tritt. Daß sich die Elastizität weitgehend mit der Thrombocytenzahl ändert, wurde von uns bereits erwähnt und auch anhand unserer Ergebnisse nachgeprüft. Da auf die Blutplättchen die verschiedensten Faktoren Einfluß nehmen und ihre Zahl beträchtlich ändern, ist unter anderem auch die ionisierende Strahlung als möglicher, aber nicht wahrscheinlicher Faktor anzunehmen. Es würde sich daher auch ableiten lassen, daß die Radiumbestrahlung auf die maximale Thrombuselastizität keinen nennenswerten

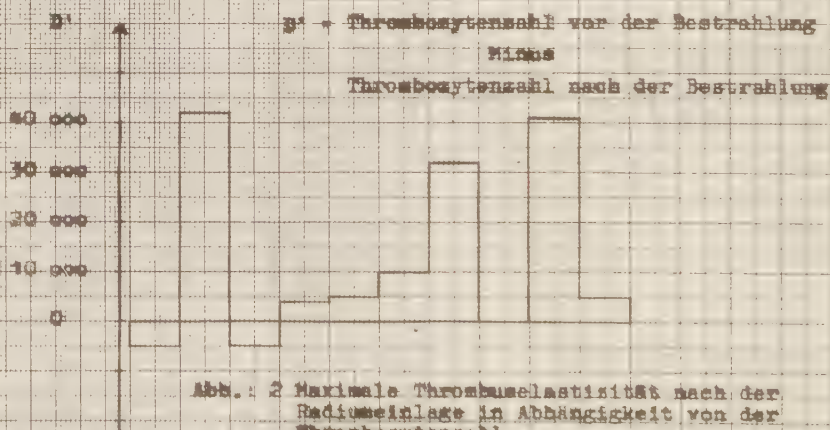
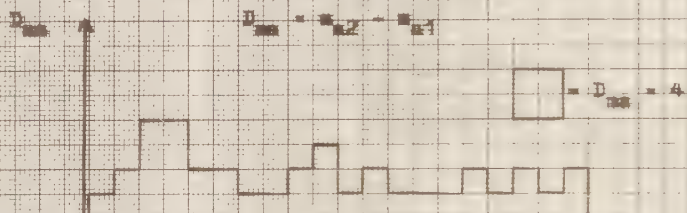


Abb. 2 Maximale Thrombuselastizität nach der Radiumeinlage in Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl.

Einfluß hat, denn plasmatischen Faktoren die zur Elastizitätssteigerung führen, sind hinreichend durch die Grundkrankheit erklärt. Auch Hypofibrinogenaemien sind, wenn sie nicht erworben sind, auf krankhafte Veränderungen des Organismus zurückzuführen. Alles in allem können wir bei der abschließenden Besprechung der maximalen Thrombuselastizität mit einiger Sicherheit einen Einfluß der ionisierenden Strahlung auf die Festigkeit eines Coagulums ausschließen.

Die Fibrinolyse

Da wir in der IV. Phase der Gerinnung des öfteren eine fibrinolytische Tendenz anhand unserer Kurven beobachten konnten, bedarf diese Erscheinung einer Erklärung. Es sei uns, bevor wir auf die Ergebnisse unserer Untersuchungen zu sprechen kommen, gestattet, einen kurzen Überblick über das Wesen und den Wirkungsmechanismus der Fibrinolyse zu geben. Ein von ASTRUP, T. (6) gegebenes Schema soll zunächst aufzeigen, daß zwischen dem fibrinolytischen und dem Gerinnungssystem zahlreiche Analogien bestehen.

Prothrombin

Endogene exogene
Thromboki- Thrombo-
nase kinase

Profibrinolysien

Blutak- Gewebsak-
tivator tivator

Thrombin

Fibrinolysin

Da die inaktiven Vorstufen von Thrombin und Fibrinolysin in relativ großer Menge im menschlichen Blut vorhanden sind (DEUTSCH, E. 18), besitzt dieses demzufolge neben einem hohen fibrinolytischen Potential auch ein dementsprechend großes Gerinnungspotential. DEUTSCH nimmt ferner an, daß auch kleine Mengen beider Fermente in aktiver Form im strömenden Blut enthalten sind, und daß diese freien Aktivitäten in einem subtilen Gleichgewicht zu einander stehen. Eine Verschiebung dieses Gleichgewichtszustandes vermag die ursprüngliche Balance entweder auf die Seite einer Thrombembolie oder auf die Seite einer thrombotischen Diathese zu neigen. Schon im Jahre 1955 beschrieben FERNLEY, G. R. (21) und LACKNER, R. (21) eine gewisse fibrinolytische Aktivität im normalen Plasma; diese Feststellung ist von prinzipieller Bedeutung, da sie die Annahme stützt, daß ein Gleichgewicht zwischen latenter Gerinnung und Fibrinolyse besteht. Die Blutgerinnung erzeugt also, die Fibrinolyse zerstört das Fibrin.

Wir sind uns vollkommen bewußt, daß wir mit diesen wenigen Zeilen keineswegs den sehr komplexen fibrinolytischen Vorgang darstellen konnten und verweisen daher auf das von STAMM, H. herausgebrachte Buch ("Einführung in die Fibrinolyse" (63), in dem die neuesten Kenntnisse auf diesem bis dato stiefmütterlich behandel-

tem Gebiet der Gerinnung zusammengetragen sind. Es erhebt sich jetzt die Frage, welche Faktoren überhaupt zu einer Steigerung der fibrinolytischen Aktivität führen können. Nachgewiesenerweise findet sich eine Steigerung bei:

- 1) körperlicher Anstrengung (MACFARLANE, R. G. 54)
- 2) emotioneller Belastung (DEUTSCH, E. 19)
- 3) Injektionen pyrogener Substanzen
- 4) Elektroschock, Schock (STEFANINI, M. und DAMESHEK, W. 64)
- 5) akuten Leukosen
- 6) Polycythaemia
- 7) Boek'schen Sarkoid
- 8) Leberparenchymschäden
- 9) Hyperphosphataemien (HALSE, Th. 29)
- 10) postoperativen Zuständen (THIES, H. A. 65)
- 11) postnarkotischen Zuständen (KAULLA, K. N. 43)
- 12) Carcinosen (GERHARDTS, H. 26)

Bevor wir die Möglichkeit der Fibrinolyseaktivierung durch die Einwirkung ionisierender Strahlen diskutieren, die in unserer Untersuchungsreihe ermittelten Ergebnisse: Thrombelastographisch ließen sich postoperativ in 20 Fällen (1, 3, 5, 9, 10, 11, 12, 13, 16, 17, 18, 22, 26, 28, 31, 33, 34, 35, 36 und 37), das sind 54 %, fibrinolytische Tendenzen nachweisen. In diesem Zusammenhang müssen wir den Begriff "fibrinolytische Tendenz" in die echten Fibrinolysen und die sogenannten Pseudofibrinolysen unterteilen. Die echten Fibrinolysen sind daran zu erkennen, daß nach Erreichung der maximalen Thrombuselastizität die beiden Kurventeile zu einer gemeinsamen Geraden kontinuierlich zusammenlaufen. Der Fibrinabbau schreitet während der Registrierung gleichmäßig fort und die zu messende Elastizität des Gerinnsels nimmt demzufolge ab und es resultiert das Kurvenbild der Fibrinolyse.

Bei der Pseudofibrinolyse kommt es zwar auch zu einem Zusammenfall der beiden Kurvenschenkel, aber der Abfall erfolgt sprunghaft und nicht wie bei der Fibrinolyse gleichmäßig. BEJLER, F. K. (8) spricht vom Stufenphänomen und schreibt diese Erscheinung einer Fibrinschwäche zu. (Abb. 3) Wenn das normale Fibringerüst den Scherkräften, die durch die geringe Torsion der Küvetten entstehen, einen inneren Widerstand entgegensetzt, so kommt es bei einer Fibrinasthenie bei denselben einwirkenden Kräften zunächst zu einer Überdehnung und dann zu einem plotzlichen Abriß der Fibrintaden. In dem Thrombelastogramm äußert sich dieser Vorgang durch ein stufenförmiges Zusammenrutschen der beiden Kurventeile. Daß bei den Pseudofibrinolysen der Fibringehalt des Gerinnsels nicht ganz verschwindet, konnten wir mit Hilfe der Kjeldahlmethode in 3 Fällen (13, 33, 37) nachweisen. Wir fanden nach sorgfältiger Waschung des Gerinnsels mit physiologischer Kochsalzlösung, Veraschung etc. sowie Titration mit 0,01 n Säure um 85 mg% liegen-



Abb.: 3 Pseudofibrinolyse in Kurve II

de Eiweißwerte, die eine vollkommene Lysis ausschließen und eine Schwäche des Fibringerüstes annehmen lassen. Ob die Faktoren, die für eine vollkommene Fibrinolyse sprechen, für die Pseudofibrinolyse in Betracht kommen, kann nur spekulativ erfaßt werden. Die in dem Maschenwerk des Fibrins sitzenden Thrombocyten bilden in der III. Phase der Gerinnung Pseudopodien aus und vereinigen sich mit den "Fühlern" anderer Plättchen (BUDTZ - OLSEN, O.E. 13). Hierdurch wird das Fibrinnetz zusammengezogen und es erfolgt Retraktion des Coagulums. Kommt es durch verminderten Einschluß von Erythrocyten als Füllmaterial in das Gerinnsel bei der Retraktion zu einer verstärkten Spannung der Fibrinfäden, so genügen zusätzliche Torsionskräfte des Thrombelastographen, um eine Überspannung und Reißen der Fibrinfäden herbeizuführen. Durch Schädigung dieser elastischen Elemente nimmt die Elastizität des Coagulums gleichermaßen ab und es resultiert in der thrombelastographischen Kurve das Stufenphänomen. Ob die ionisierende Strahlung ursächlich für das vermehrte Auftreten der Pseudofibrinolyse verantwortlich, können wir nicht mit Sicherheit sagen.

Die für eine Fibrinolyse in Frage kommenden Faktoren sind bereits oben aufgezählt worden. In den von uns untersuchten Fällen sind hauptsächlich emotionelle Belastung Schock (Stress), postoperative und postnarkotische Zustände sowie Carcinosen als fibrinolytisch wirksame Faktoren anzusehen. KAULLA, K. N. berichtet, daß unmittelbar nach einer Operation in 75 % aller von ihm untersuchten Fälle Fibrinolysen auftraten. MACFARLANE, R. G. beobachtete, daß vegetative Kräfte als lytische Faktoren wirken; Adrenalininjektion steigert die Fibrinolyse. HALSE, Th. (30) erhält bei positiven Ausgangswerten nach Injektion von Vagotonika (Acetylcholin und Prostigmin) eine erhebliche Einschränkung der fibrinolytischen Aktivität.

Ein Einfluß der Radiumstrahlung in dieser Phase der Gerinnung ist daher unwahrscheinlich und es muß bei der Frage nach den lytischen Faktoren den oben angeführten Momenten der Vorzug gegeben werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Aufgrund der Häufigkeit der thrombotischen Komplikationen bei gynäkologischer Radiumbehandlung wurde mit Hilfe der Thrombelastographie nach HARTERT an 37 Patientinnen die Gerinnungstendenz des Blutes vor und nach der Behandlung bestimmt.

In der Beschreibung der Methodik wurde neben einer kurzen Thrombelastographen-Erklärung auf die Thrombozytenzahlmethode, das Untersuchungsgut und auf die kjedahlometrische Bestimmung des Fibringerinnens eingegangen. Es konnte somit eine Aussage über Thrombozytenzahl und Fibrinqualität gemacht werden.

Daran schlossen sich Untersuchungsergebnisse an, die all den Momenten in detaillierter Besprechung gegenübergestellt wurden, die auf den Gerinnungsablauf einen Einfluß haben. Es konnte festgestellt werden, daß sich die einzelnen Gerinnungsphasen zwar geringfügig ändern, daß aber der Radiumstrahlung in keinem Fall mit Sicherheit eine Beeinflussung der Gerinnung nachzuweisen ist. Bei der Betrachtung der Veränderungen konnten wir ursächlich immer wieder auf die Grundkrankheit und vegetative Einflüsse, die die Blutgerinnung beeinflussen, hinweisen. Auch eine vermehrt zu beobachtende Fibrinolyse ließ sich durch Carcinosen sowie sympathiko- bzw. parasympathikomimetische Einflüsse ausreichend belegen.

Es kann gesagt werden, daß das Auftreten einer Thrombotischen Komplikation nicht an die Radiumbehandlung gekoppelt ist, sondern daß andere exogene Faktoren sowie eine gewisse Disposition der Patienten diese Gefahr heraufbeschwören. Zum Schluß wäre noch darauf hinzuweisen, daß Thrombose und Embolie nicht allein von einer gesteigerten Gerinnungstendenz abhängig sind, sondern daß neben Zirkulationsverlangsamung, die bei starker Scheidentamponade ohne Zweifel gegeben ist, auch Gefäßwandschädigungen eine Rolle spielen.

Zahl der Fälle	1	2	3	4	5
Alter der Patienten	56	64	47	51	62
Gynäkologische Diagnose	Co III	Corpus	Co III	Co II	Co III
Intrauterine Radiumeinlage in mgRaeh.	760	2000	2000	2000	2000
Thrombocytenzahl in tausend	296 256	210 205	168 210	244 239	200 100
Reaktionszeit in Minuten	16' 25" 14' 15"	15' 20" 15' 20"	13' 21" 14' 43"	17' 23" 14'	17' 38" 16' 5"
Abweichung von den Normalwerten	+4' 25" +2' 15"	+3' 20" +3' 50"	+1' 21" +2' 45"	+5' 23" +2'	+5' 38" +4' 5"
Gerinnselbildungszeit in Minuten	4' 25" 4' 37"	5' 5' 37"	4' 45" 6'	6' 48" 6'	7' 5'
Abweichung von den Normalwerten	-1' 35" -1' 23"	-1' -23"	-1' 15"	+48"	+1' -1'
r + k	20' 50" 16' 52"	20' 20" 21' 20"	18' 7" 20' 43"	24' 11" 20'	24' 38" 21' 5"
Maximale Thrombuselastizität	144 83,5	150 166	138 187	122 144	67 36!
Pseudofibrinolyse	+		+		++ ++
Fibrinolyse					
Anmerkungen					

6	7	8	9	10	11	12	13
45	55	44	53	62	44	48	24
Co I	Co III	Corpus	Co II	unver- dächtige Erosion	Co II	Co II	Co I
2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000
216	250	180	248	195	220	290	250
215	240	184	240	193	226	278	252
13' 50"	17' 12"	17'	18'	13' 42"	14' 15"	4'	15' 15"
15' 33"	15' 15"	17' 30"	15' 45"	13' 27"	14' 24"	17' 15"	15' 54"
+1' 50"	+5' 12"	+5'	+6'	+1' 42"	+2' 15"	-8'	+3' 15"
+3' 33"	+3' 15"	+5' 30"	+3' 45"	+1' 27"	+2' 24"	+5' 15"	+3' 54"
6' 12"	5' 48"	7' 30"	5' 24"	6'	4' 6"	4' 6"	5' 30"
5' 30"	5' 33"	7' 3"	5' 36"	7' 30"	4' 24"	7' 30"	6'
+12"	-12"	+1' 30"	-36"		-1' 54"	-1' 54"	- 30"
-30"	-27"	+1' 3"	-24"	+1' 30"	-1' 36"	+1' 30"	
20' 2"	23'	24' 30"	23' 24"	19' 42"	18' 21"	10'	20' 45"
21' 3"	20-48"	24' 33"	21' 21"	20' 57"	18' 48"	24' 45"	21' 54"
150	130	82	122	89	113	203	92
160	125	89	92	45	92	85	89
			+	+	+		+
						++	
						Butazoli- din	

14	15	16	17	18	19	20	21
50	39	49	72	70	74	45	31
Co III	Co II	Co III	Collum- Corpus	Co II	Corpus	Co I	Co I-II
2000	1920	1920	1920	1920	1920	1920	1920
250	185	240	245	220	190	195	220
235	200	240	248	210	210	200	230
13'	15' 6"	14'	16' 24"	15' 18"	16' 15"	14'	13'
11' 39"	13' 30"	16'	10' 54"	14'	15' 30"	15' 36"	14'
+1'	+3' 6"	+2'	+4' 24"	+3' 18"	+4' 15"	-2'	+1'
- 21"	+1' 30"	+4'	-1' 6"	+2'	+3' 30"	-3' 36"	+2'
5' 6"	6' 54"	5' 30"	7'	6' 6"	6' 6"	6' 48"	4' 30"
7' 39"	6' 3"	5'	8'	6' 30"	6' 30"	6' 30"	5'
- 54"	+ 54"	- 30"	+1'	+ 6"	+ 6"	- 48"	-1' 30"
+1' 39"	+ 3"	-1'	-2'	+ 30"	+ 30"	+ 30"	-1'
18' 6"	22'	19' 30"	23' 24"	21' 24"	24' 21"	30' 48"	17' 30"
19' 18"	19' 33"	21'	18' 54"	20' 30"	22'	22'	19'
128	113	117	105	85	105	85	127
105	117	114	113	69	109	89	100
		+		-			
		+	+	+			

22	23	24	25	26	27	28	29
56	34	61	39	67	49	59	41
Co II	Corpus	Portio Ca nach Amputa- tion	Corpus	Co II-III	Co II	Co II	Co II
1920	1920	1920	1920	1920	1920	1680	1680
195	205	210	210	230	200	210	210
190	205	215	208	225	190	190	220
16' 30"	19'	14'	14' 6"	13'	16' 6"	13' 30"	12'
16' 13"	20'	15'	15' 30"	15'	18' 45"	14'	15' 30"
+4' 30"	+7'	+2'	+2' 6"	+1'	+4' 6"	+1' 30"	
+4' 13"	+8'	+3'	+3' 30"	+3'	+6' 45"	+2'	+3' 30"
5' 15"	8'	5' 30"	5' 45"	5' 30"	6' 15"	5'	11' 15"
6' 15"	5'	5' 15"	4' 15"	4' 30"	5' 30"	3' 30"	5' 36"
-45"	+2'	-30"	-15"	-30"	+15"	-1'	+5' 15"
+15"	+2' 15"	-1'	-45"	-1' 30"	-30"	-2' 30"	-24"
21' 45"	27'	19' 30"	19' 51"	18' 30"	22' 31"	18' 30"	23' 15"
24' 28"	20'	20' 45"	19' 30"	24' 15"	24' 15"	17' 30"	21' 6"
72	80	85	127	1455	85	167	85
64	72	106	109	125	79	145	96
+				+		+	
+				+			

30	31	32.	33	34	35	36	37
51	48	57	48	57	64	36	48
Co II	Co III	Co II	Co III	Co II	Bestrah- lung nach U. -Amputat.	Co III	Corpus
1680	1680	1680	1250	1200	1000	2000	2800
230	230	210	200	188	185	224	240
230	225	215	232	190	226	220	215
14' 45"	12' 30"	16'	12' 18"	13' 15"	13' 36"	15' 45"	13' 30"
13' 45"	10- 36"	15' 30"	12'	17' 15"	16'	16' 27"	8' 15"
+2' 45"	+30"	+4'	+18"	+1' 15"	+1' 36"	+3' 45"	-1' 30"
+1' 45"	-1' 24"	+3' 36"		+5' 15"	+4'	+4' 27"	-3' 45"
3' 36"	3'	6' 45"	3' 30"	7' 45"	5' 30"	4'	5'
7' 14"	4' 15"	6' 30"	3' 36"	7' 18"	8' 15"	6'	5'
-2' 24"	-3'	+45"	-2' 30"	+1' 45"	-30"	-2'	-1'
+1' 15"	-1' 15"	+30"	-2' 24"	+1' 18"	+2' 15"		-1'
18' 21"	15' 30"	22' 25"	15' 48"	21'	19' 6"	19' 45"	18' 30"
21'	14' 51"	22'	15' 36"	24' 33"	24' 15"	24' 27"	13' 15"
165	275	100	180	60	123	123	117
130	119	100	195	68	140	118	89
			+	+			
			+	+	+		+
	Psychisch erregt		Kjeldahl				Kjeldahl

LITERATUR

1. ALLEN, E. V. BARKER, N. W. and HINES, E. : Peripheral vascular diseases,
Philadelphia 1947
2. AMERY, A. :
Enhancing the fibrinolytic activity in human blood by occlusion of blood
haematologica
3. APITZ, K. :
Veränderungen in der Gerinnungsfähigkeit des Blutes durch Bildung von
Profibrin.
Erg. inn. Med. 61, 54 (1941)
4. ASCHOFF, L. :
Beiträge zur Thrombosefrage.
Beitr. pathol. Anat. 52, 205 (1911)
5. ASTRUP, T. :
Bestimmung der Fibrinolyseaktivität.
St. Arch. Biochem. Biophys. 40, 346 (1952)
6. ASTRUP, T. :
Fibrinolysis in the organismen.
Blood 11, 781 (1956)
7. BELLER, F. K. :
Thrombelastographische Untersuchungen bei isolierten Störungen der
Vor- und 1. Phase der Gerinnung.
Blut Bd. II, 112 (1956)
8. BELLER, F. K. :
Studi di Trombelastografi Atti del I^o simposio della trombelastografia
Pavia, 1954, Bibl. haemat. Basel XX, 121
9. BICKENBACH, W. :
Meterotrope Einflüsse in der Thrombo-emboliefrage. Verhandlungen der
deutschen Gesellschaft für Gynäkologie, Bad Pyrmont 1951
10. BIGELOW, F. S. :
Vasokonstriktorische Wirkungen von Thrombocytenextrakten in vitro.
J. Laborat. Clin. Med. 43 (1954), 759
11. BORCHERS, A. :
Vergleichende Messungen mit dem Gerinnungselastometer von HARTERT,

- H. am Blute von Gesunden und Kranken und ihr Verhältnis zu Bluteiweißgehalt, Blutsenkung und Thrombocytenzahl.
Dissertation Heidelberg 1947
12. BRASS, K. und SANDRITTER, W.:
Statistische Untersuchungen an blanden Fernthrombosen, fulminanten und nicht tödlichen Lungenembolien am Sektionsgut der Jahre 1905-1948.
Frakf. Z. Path. 61, 1, (1949)
 13. BUDTZ-OLSEN, O.E.
Clot retraction.
Blackwell Scientific Publications, Oxford 1951
 14. COLGAN, J., GATES, E. and MILLER, L.:
Serum and urinary fibrinolytic activity to the hemorrhagic diathesis in irradiated dogs.
J. exp. Med. 95, 531 (1952)
 15. DAUBERT, K.:
Meterotrope Einflüsse bei der Entstehung der Thrombembolie.
Die Thrombolischen Erkrankungen und ihre Behandlungen. Naegeli.
Th. und Matis, P., Schattauer Verlag Stuttgart 1955
 16. DE CRINIS, M.:
Das vegetative System in seinen Beziehungen zu den klinischen Krankheitserscheinungen
Thieme Verlag Stuttgart 1944
 17. DERLATH, S.:
Die direkte phasenoptische Thrombocyten- und Retikulocytenzählung.
Ärztliche Forschung 11, 552 (1956)
 18. DEUTSCH, E.:
Fortschritte der fibrinolytischen Therapie.
Blut VII. 472 (1961)
 19. DEUTSCH, E.:
Auslösung der Fibrinolyse durch Aufregung, Schock etc. Blutgerinnungsfaktoren, Wien, Deuticke 1955 S.179 ff.
 20. DIETRICH, A.:
Die Ursächlichkeit der Gefäßwandveränderungen für Thrombose.
Verh. dtsch. Path.Ges. 15, 372 (1912)
 21. FEARNLEY, G.R. and LACKBER, R.:

- Fibrinolytische Aktivität im normalen Serum.
Brit. J. Haematol. 1, 189 (1955)
22. FEISSLY, H. und LÜDIN, H.:
Thrombocytenzählmethode im Phasenkontrastmikroskop.
Revue d' Hématol. 4(3), 481 (49)
 23. FESTEN, H.:
Eine objektive Methode zur Bestimmung der Blutgerinnungszeit und Gerinnungsdauer.
Münch. Med. Wschr. 1370 (1937)
 24. FONIO, A.:
Weiterer Beitrag zur Methodik der Untersuchung der Blutgerinnung.
Schweiz. Med. Wschr. 51, 147 (1921)
 25. FONIO, A.:
Über die fibrinolytischen Vorgänge und ihre Auswirkungen in klinischer Sicht. Medizinische 40, 1563 (1958)
 26. GERHARDTS, H.:
Die Blutgerinnung und ihre Störungen.
Taschenbuch der Med.-Klinischen Diagnostik
Müller-Seifert 68. Auflage 479 ff.
 27. GOLDECK, H. G.:
Die 24-Stunden Periodik der Thrombocyten.
Dtsch. Med. Wschr. 21, 702 (1950)
 28. GROSS, R. und MATIS, P.:
Die Retraktion des Blutkuchens und ihre Störungen.
Z. Klin. Med. 150, 13 (1952)
 29. HALSE, Th.:
Fibrinolyse, Cantor Verlag Aulendorf, 1948
 30. HALSE, Th.:
Fibrinolysehemmung nach Azetylcholin und Prostigmininjektion.
Schweiz. Med. Wschr. 14, 411 (1947)
 31. HARTENBACH, W.:
Untersuchungen über das Reaktionsvermögen des Organismus vor und nach einer operativen Belastung.
Münch. Med. Wschr. 98, 433 (1956)
 32. HARTERT, H.:
Thrombelastographische Untersuchungen zur Fibrinolyse.

Klin. Wschr. 28, 77 (1950)

33. HARTERT, H.:
Eine Methode zur physikalischen Analyse der Blutgerinnung.
Zschr. exper. Med. 117, 189 (1951)
34. HARTERT, H.:
Thrombembolieprophylaxe mit TEG.
Münch. Med. Wschr. 95, 1108 (1953)
35. HARTERT, H.:
Klinische Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastografie.
Dtsch. Arch. Klin. Med. 199: 284, 293, 402 und 414 (1952)
36. HEILMEYER, L.:
Blut und Blutkrankheiten.
Handbuch für innere Medizin Berlin 1951
37. HILLEMANN, H. G.:
Statistische Untersuchungen über die Häufigkeit der todlichen Lungen-
embolien im Freiburger Obduktionsgut der Jahre 1911 - 1950.
Arch. Kreislaufforschung 17, 309 (1951)
38. HOLZKNECHT, F.:
Zahlenschwankungen der Thrombocyten.
Handbuch der gesamten Hämatologie II/2, 52 (1959)
39. HUECK, H.:
Verhalten der Thrombocyten nach Operationen.
Dtsch. Zschr. Chir. 192, 322 (1925)
40. ISHIDA, T. M.:
Einfluß von FSH und Corpus luteum Hormon auf die Plättchenzahl.
Kongr. Zbl. inn. Med. 95 (1938)
41. JÜRGENS, R.:
Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalyse.
Thieme Verlag Stuttgart 1958
42. JÜRGENS, R.:
Zur Pathogenese der Thrombose.
Schweiz. Med. Wschr. 80, 1388 (1950)
43. KAULLA, K. N., von:
Betrachtungen zur postnarkotischen Fibrinolyse.
Schweiz. Med. Wschr. 77, 313 (1947)

44. KLINKE, K.:
Zunahme des Streulichtes bei der Blutgerinnung.
Zschr. exper. Med. 77, 706 (1931)
45. KNOPP, K.:
Eine Vereinfachung der Blutentnahmetechnik.
Münch. Med. Wschr. 97, 707 (1955)
46. KOCHOLATY, E.J.:
Activation of plasminogen by trypsin and plasmin.
Blood VII, 882 (1952)
47. KOENIG, W.:
Postoperativer Thrombocytenanstieg.
Arch. klin. Chir. 171, 447 (1932)
48. KOLLER, F.:
Fibrinolyse, Schweiz. Med. Wschr. 90, Nr.44, 1252 (1960)
49. KOLLER, F. und WANNER, J.:
Thrombocytenzahlerhöhung nach Gaben von ACTH und Cortison.
Dissertation Juris Verlag, Zürich 1950
50. LAURIDSON, J.E., BELKO, J.S. und WARREN, R.:
Thrombocytenabfall nach ACTH - Gaben von 50-100 mg. Proc.Soc.
Exer. Biol. Med. N.Y. 79 (1952)
51. LEWIS, J.H. und FERGUSON, F.:
Verlauf der Fibrinolyse in Abhängigkeit von Gehalt des Plasmas an
Fibrinogen.
Revue d' ématolog. 7, 6 (1952)
52. LÜSCHER, E.F.:
Physiologische Bedeutung der Thrombocyten.
Schweiz. Med. Wschr. 14, 345 (1956)
53. LUDWIG, H.:
Zur Thrombotischen Diathese bei der gynäkologischen Radiumbehandlung.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 22.Jahrg. Heft 10 Oktober 1962, 1121
54. MACFARLANE, R.G.:
Steigerung der physiologischen Fibrinolyse durch körperliche Anstrengung.
Lancet II, 862 (1946)
55. MEISTER, E.:
Über die Zählung der Thrombocyten.
Zschr. f. d. gesamt. exper. Med. 108, 742 (1940)

56. MONTIGEL, C. :
Übersicht über die wichtigsten Blutgerinnungsfaktoren und ihre Synonyme
Monographie aus den Forschungslaboratorien der J.R. GEIGY A.G. 1962
57. MOOLTEN, S.E. :
Über die vermehrte Haftfähigkeit der Thrombocyten nach Operationen.
Amer. J. Clin. Path. 19, 841 (1949)
58. OERI, J. :
Thrombose und Embolie.
Hamburger Symposion 1954
Thieme Verlag Stuttgart 1954
59. PARCHWITZ, E. und WACHHOLDER, K. :
Steigerung der Thrombocytenzahl unter akuter Erregung.
Klin. Wschr. 43/44, 1212 (1956)
60. PERMIN, P.N. :
Fibrinokinase
Nature 159, 681 (1947)
61. ROSKAM, J. :
Origine, répartition et destruction des Plaquettes.
Allg. Hämatologie II/1, 98 (1959)
62. SERA, P. :
Postoperativer Anstieg der Blutplättchen.
Clinici, Bologna 14 (1953)
63. STAMM, H. :
Einführung in die Klinik der Fibrinolyse.
S. Karger Verlag, Basel 1962
64. STEFANINI, M., DAMESHEK, W. :
The haemorrhagic Discorders
Grune & Stratton New York 1955
65. THIES, H.A. :
Postoperative Fibrinolyse.
Johann Ambrosius Barth Verlag, Leipzig 1960
66. VREEKEN, J. :
Trombelastografie.
Dissertation Amsterdam 1957
67. WHITBY, L.E.H. und BRITTON, C.J.C. :

Discorders of Blood.

J. & A. Churchill Ltd. 1953

68. WITTE, S. :
Bestimmung der Profibrinolyse.
Klin. Wschr. 32, 133 (1954)
69. ZIEGLER, H. :
Änderung der elektrischen Leitfähigkeit während der Blutgerinnung.
Inaug. - Dissertation Freiburg 1944
70. PEZOLD, F. A. :
Das Blutplasma und seine diagnostische Bedeutung.
Taschenbuch der Med. -Klinischen Diagnostik
Müller-Seifert 68. Auflage 342 ff.

Zum Schluß möchte ich Herrn Professor Dr. W. BICKENBACH für das Interesse danken, das er meiner Studie entgegengebracht hat.

Zu besonderem Dank bin ich Herrn Dr. H. LUDWIG verpflichtet, der mir das Dissertationsthema überlassen und mich bei der Durchführung der Versuche und der Abfassung der Arbeit wesentlich unterstützt hat.

Mein Dank gilt ferner den Stationsärzten der Strahlenabteilungen Dr. H. HIRSCH, Dr. E. HICKL, Dr. Th. WEBER und Dr. F. ZIMMER, die mich bei der Auswahl des Untersuchungsgutes bereitwillig unterstützt haben.

Zuletzt darf ich noch Frau Dr. TOCHTERMANN und Herrn Dr. JÄGER erwähnen, die mir in dankenswerterweise bei den Blutabnahmen im Operationssaal geholfen haben.

L E B E N S L A U F

Als Sohn des Diplom-Ingenieurs Karl Martin und seiner Frau Herta, geborene Müller, wurde ich am 9. August 1937 in Fulda geboren.

Von Ostern 1944 bis Herbst 1948 besuchte ich die Volksschule in Heiligenstadt im Eichsfeld. Ab Ostern 1949 war ich Schüler des Staatlichen humanistischen Gymnasiums zu Dortmund. Mit der Untersekundareife verließ ich zunächst die Schule, um mich einem Beruf zuzuwenden. Ab 1956 besuchte ich neben meiner Tätigkeit als Baulehrling die Abendschule und bestand Ostern 1958 in Berlin die Reifeprüfung für Nichtschüler.

Im Sommersemester 1958 nahm ich an der Westfälischen Wilhelms-Universität das Medizinstudium auf. Nach 2 Semestern legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab und wechselte im Wintersemester 1959/60 an die Ludwig-Maximilians-Universität in München über. Nach Bestehen der ärztlichen Vorprüfung im Oktober 1960 verbrachte ich alle klinischen Semester in München, wo ich noch Gelegenheit hatte, in dem Physiologischen und Anatomischen Institut mein Wissen als Demonstrator zu erweitern. Am 18.12.1963 beendete ich mein Studium mit dem Staatsexamen.

